

11 artículo

Montserrat Romera Baurés [[Buscar autor en Medline](#)]



Algunas cuestiones pendientes

[Ver resumen y puntos clave](#)

[Ver texto completo](#)

[Volver al sumario](#)

Texto completo

Resumen

La artrosis es la enfermedad reumática más común en las personas de edad avanzada y constituye una causa importante de discapacidad en la población mundial.

A pesar de la prevalencia de la artrosis su etiología es todavía desconocida. La degradación del cartílago es un aspecto inherente al envejecimiento en los humanos pero solo una parte de la población desarrolla los síntomas clínicos. A pesar del creciente interés en el estudio de la artrosis en los últimos años, existen muchas áreas desconocidas, tanto en su patogenia como en su tratamiento. Los cambios estructurales observados en la artrosis son debidos a la combinación de diversos factores que van desde factores mecánicos a bioquímicos. Uno de los temas más interesantes acerca de su patogenia es definir si ésta es una enfermedad localizada o, por el contrario, es una enfermedad sistémica. Aunque hay estudios que lo sugieren, este aspecto no ha podido ser demostrado.

La artrosis es una enfermedad común, pero no disponemos de tratamientos que modifiquen su evolución. Existe la necesidad de disponer de instrumentos asequibles de medida de la progresión del daño y/o de marcadores biológicos de los procesos implicados para el desarrollo de terapias dirigidas al tratamiento de la artrosis. Se han utilizado productos de degradación del colágeno para valorar el riesgo de artrosis y se ha observado, que en algunos casos, son factores independientes y que niveles elevados de estos productos pueden predecir una artrosis de cadera o de rodilla. Aunque la medición de marcadores biológicos es un tema complejo, es de esperar que en el futuro dispongamos de marcadores no sólo diagnósticos sino también que puedan indicar actividad y progresión de la enfermedad.

Actualmente, no contamos con suficientes datos para realizar un tratamiento preventivo de la artrosis en la población que presenta factores de riesgo y todavía no presenta síntomas, como el dolor, o cambios radiológicos característicos. Es esencial poder identificar grupos pronósticos que permitan demostrar la utilidad de las nuevas terapias y su adecuada utilización en términos de coste/eficacia.

Un nuevo paradigma en la valoración de la resistencia ósea es la calidad del hueso. Los efectos de los fármacos sobre la calidad del hueso tienen igual, o mayor, relevancia en la resistencia ósea que sus efectos sobre la cantidad, lo que explicaría la discrepancia que existe entre las variaciones de la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas. Hay otros factores, como el remodelado óseo, la microarquitectura y la predisposición a las caídas que pueden contribuir, también, a los cambios observados con los tratamientos antirresortivos en el riesgo de fracturas. Sin olvidar que hay factores independientes, no modificables, como son la influencia genética o la edad.

A pesar de que las fracturas osteopóricas son frecuentes en muchos países, especialmente en los ancianos, y que el coste tanto en términos económicos como en términos humanos (mortalidad, calidad de vida) es enorme, hay estudios que demuestran la poca atención que reciben los pacientes que ya han presentado una fractura. Es necesario, por parte de los profesionales de la salud, incidir en la modificación de los factores de riesgo, realizar el diagnóstico de osteoporosis e iniciar un tratamiento para intentar reducir el riesgo de futuras fracturas especialmente en aquellos pacientes que ya se han fracturado.

Existen en la actualidad diferentes fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, pero es necesario tomarlos durante largo tiempo para que sean efectivos. Sin embargo, se ha observado que hay problemas con la adherencia al tratamiento y muchos pacientes dejan

bibliografía

1. Lopez-Armada MJ, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco FJ. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad?. Rev Esp Reumatol 2004; 31(6):379-93).

2. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SE. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. Arthritis Rheum 2001; 44: 1237-47.

3. Blanco FJ, De Toro FJ, Galdo F. El óxido nítrico y el cartílago articular. Rev Esp Reumatol 2000; 27: 99-106

4. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am J Med 2000; 109: 267-76.

5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker Rk, Nickelsen T, Genant HK. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999; 282:637-45).

[Ver más](#)

enlaces

No hay enlaces de interés



la medicación incluso antes de finalizar el primer año, lo que los hace más vulnerables a las fracturas. La falta de cumplimiento, en la práctica real, disminuye considerablemente la eficacia antifractura observada en los ensayos clínicos.

Es importante conocer las causas de los abandonos y es esencial educar al paciente sobre los beneficios del tratamiento y la importancia del cumplimiento.



Artrosis

Genética de la Artrosis

El incremento en la última década en el número de trabajos sobre el estudio genético refleja la importancia de este factor en la etiopatogenia de la artrosis. Se ha estimado que la contribución genética en el desarrollo de la enfermedad es de un 50-65%. Sin embargo, son pocos los genes encontrados responsables de este porcentaje. Sería importante realizar un amplio escrutinio del genoma, que nos permitiera identificar los perfiles genéticos. En este sentido, existen distintos grupos de investigación que trabajan en identificar perfiles de expresión génica en los cartílagos procedentes de donantes sanos y compararlos con el perfil de expresión génica de los cartílagos artrósicos.

Otro enfoque que actualmente está en marcha es el análisis genético de los pacientes que presentan una forma de enfermedad más agresiva y con una progresión más rápida, y compararlo con los genes de pacientes que presentan una artrosis menos agresiva y con población sana.

Otro aspecto importante es la farmacogenómica, que hace referencia a un tratamiento farmacológico personalizado que dependerá del perfil genético del paciente. Uno de los desafíos será la identificación de las variaciones genéticas que puedan tener un papel principal en la susceptibilidad del desarrollo de la enfermedad. Una vez que se identifique el gen, se puede desarrollar una búsqueda de factores ambientales que modulen su acción, potencialmente dirigida a la búsqueda de nuevas estrategias para una intervención terapéutica o de prevención.

Bases inflamatorias de la artrosis

De forma tradicional la artrosis ha sido interpretada como una enfermedad degenerativa. En la pasada década el conocimiento del mecanismo celular y molecular de la destrucción del cartílago se ha ampliado extraordinariamente y se ha observado que existe una respuesta inflamatoria e inmune en la membrana sinovial y cambios en el condrocito caracterizados por la producción de mediadores proinflamatorios¹.

Los mediadores implicados en la destrucción del cartílago articular artrósico se superponen a los descritos en la artritis reumatoide e incluyen citocinas (IL-1, IL-6 o TNF-alfa), metaloproteasas y otros mediadores solubles como el óxido nítrico o las prostaglandinas (PGE2).

Recientemente, se ha descrito la participación de un nuevo sistema en la modulación del metabolismo óseo. Este sistema está formado por un receptor activador del factor nuclear (RANK) y su ligando

(RANKL) y un antagonista del receptor denominado osteoprotegerina (OPG). Se ha visto que la OPG tiene efectos protectores sobre la matriz del cartílago. En el líquido sinovial de pacientes con artrosis se ha observado un incremento en los valores de OPG, lo que podría reflejar una respuesta compensatoria a la degeneración del cartílago articular y servir de protección del cartílago.

La participación de todos estos factores en la regulación de la homeostasis del cartílago, nos plantea la reclasificación de la artrosis como una enfermedad de base inflamatoria y centra actualmente la investigación en terapias dirigidas hacia factores asociados a la inflamación.

A pesar de los numerosos esfuerzos realizados en los últimos años, no disponemos de un marcador biológico que nos permita conocer el estado del cartílago en los diferentes estadios de la enfermedad y predecir la progresión de la artrosis.

Fármacos modificadores de la estructura en la Artrosis

Los llamados fármacos modificadores de la estructura o DMOAD (Diseases Modifying Osteoarthritis Drugs) serían aquellos fármacos capaces de reducir, frenar o revertir la destrucción del cartílago articular. Algunos de los fármacos disponibles en la actualidad como fármacos modificadores de los síntomas de acción lenta o SYSADOA (Symtomatic Slow Action Drugs Osteoarthritis) han demostrado en modelos *in vitro* o en modelos animales que preservan la destrucción del cartílago articular. Hay estudios que sugieren que el Sulfato de Glucosamina y el Condroitín Sulfato frenan la pérdida progresiva del espacio articular del compartimento interno tibio-femoral de la rodilla cuantificado por radiología. Según otro estudio, la Diacerina podría frenar la pérdida progresiva del espacio articular en la artrosis de cadera.

Sin embargo, no existe en la actualidad ningún fármaco con la indicación de modificador de la estructura para la artrosis.

Terapias futuras para la Artrosis

El tratamiento futuro de la artrosis es buscar opciones terapéuticas que además de controlar los síntomas, sean capaces de interferir en la progresión de la enfermedad y proporcionen una mejor calidad de vida a los pacientes.

Existen varias vías de desarrollo con la esperanza de disponer de tratamientos sintomáticos más eficaces y mejor tolerados, así como de moléculas dotadas de un efecto condroprotector (**Tabla 1**).

Las perspectivas de inmunomodulación que conciernen especialmente a la interleucina 1 (IL-1), parecen prometedoras². La IL-1 posee numerosas propiedades que permiten considerar su implicación en la fisiopatología de la artrosis. Esta presente en la articulación artrósica y su concentración se correlaciona con la afectación del cartílago.

La utilización de terapias biológicas en la artritis reumatoide ha revelado algunos aspectos interesantes relacionados con los

mecanismos de destrucción del cartílago. Datos experimentales en modelos de artrosis animal muestran que la inhibición de la IL-1 retarda la progresión de las lesiones del cartílago, pero todavía no disponemos de suficientes datos procedentes de ensayos en humanos.

Otro aspecto en desarrollo son los inhibidores de las metaloproteasas (colagenasa, estromelisin) que son consideradas como los efectores directos de la degradación de la matriz extracelular del cartílago. Actualmente existen intentos de sintetizar inhibidores farmacológicos de estas enzimas para ser ensayados como agentes para el tratamiento de la artrosis.

Algunos fármacos, como las tetraciclinas o los glucocorticoides, han demostrado efectos inhibidores de las metaloproteasas y un efecto en la destrucción del cartílago.

Las tetraciclinas y sus formas semisintéticas (doxiciclina y minociclina) están dotadas, además de su efecto antibacteriano, de acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Son capaces de inhibir la producción de óxido nítrico por los condrocitos y los sinoviocitos y la secreción de metaloproteasas por los condrocitos artrósicos.

Es conocido el efecto beneficioso inmediato que localmente tienen los glucocorticoides sobre la destrucción rápida del cartílago, pero no disponemos de datos a largo plazo de su efecto en la progresión de la artrosis.

Otro punto en el futuro desarrollo de terapias orientadas a disminuir la pérdida de los únicos elementos celulares presentes en el cartílago y capaces de regenerar la matriz cartilaginosa, es la farmacología del óxido nítrico y de sus sintetazas. En modelos experimentales se ha demostrado la potencial utilidad de los agentes inhibidores del óxido nítrico³.

Con el objetivo de reparar lesiones del cartílago que si no se tratan adecuadamente acaban produciendo una artrosis, se han desarrollado técnicas quirúrgicas como el transplante de periostio y pericondrio, el transplante de condrocitos y el transplante de células mesenquimales autólogas de origen medular, para el tratamiento de lesiones cartilaginosas en seres humanos.

En el momento actual todas estas técnicas están pendientes de los resultados de los ensayos clínicos, con resultados preliminares contradictorios.

El tratamiento futuro de la artrosis tiene dos objetivos: seleccionar los pacientes que necesiten un tratamiento antes de que se produzca la enfermedad y buscar opciones terapéuticas que además de controlar los síntomas frenen la progresión de la artrosis

Osteoporosis

La calidad del hueso es el nuevo paradigma en la valoración de la resistencia ósea. Los efectos de los fármacos sobre la calidad del hueso tienen igual, o mayor, relevancia en la resistencia ósea que sus efectos sobre la cantidad, y explicaríanla discrepancia que existe

entre las variaciones de la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas. Hay otros factores, como son el remodelado óseo, la microarquitectura y la predisposición a las caídas que pueden contribuir, también, a los cambios en el riesgo de fracturas obtenidos con los tratamientos antirresortivos. Sin olvidar que hay factores independientes, no modificables, como son la influencia genética o la edad.

Relación entre el aumento de la densidad mineral ósea y los efectos terapéuticos de los fármacos antirresortivos

La cantidad de hueso es solo uno de los múltiples factores implicados en la osteoporosis. Aunque una densidad mineral ósea baja predice el riesgo de fracturas, se ha observado que valores muy parejos de densidad mineral ósea, se acompañan de riesgos de fractura muy distintos.

En los grandes ensayos clínicos controlados, realizados sobre los diferentes fármacos, la reducción del número de fracturas no es proporcional a la ganancia de masa ósea. Diferentes aumentos de la densidad mineral ósea se traducen en reducciones del riesgo de fractura comparables.

En el estudio PROOF⁴, se observó una reducción del 33% en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en el grupo tratado con calcitonina nasal, mientras que el aumento de la densidad mineral ósea en la columna, aumentó solo modestamente (1-2%). En el estudio MORE, el raloxifenodisminuyó el riesgo de fracturas vertebrales (30-50%) en el grupo de tratamiento, con un aumento de la densidad mineral ósea de solo un 2-3%. Los autores del estudio comentaron que la reducción del riesgo de fractura no se relacionaba claramente con el aumento de la masa ósea⁵.

En los ensayos realizados con bisfosfonatos se obtuvieron resultados similares. En mujeres posmenopáusicas de alto riesgo, el alendronato produjo un aumento de la densidad mineral ósea lumbar de aproximadamente un 8%, mientras que el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se redujo el 47%⁶. En dos ensayos realizados con risedronato, aumentos del 5,4% y del 5,9% de la densidad mineral ósea lumbar, se asociaron a una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 41 y del 49% respectivamente⁷⁻⁸.

Cummings⁹ estudió la relación entre la densidad mineral ósea y las fracturas en varios de los ensayos clínicos publicados. En el estudio FIT el aumento de la densidad mineral ósea en columna lumbar, producida por el alendronato, solo explicaba el 16,4% de la reducción del riesgo de fracturas vertebrales. En el caso de la calcitonina el aumento de la densidad mineral ósea explicaba el 4% de la reducción del riesgo, y el etidronato el 20-46%. En otro estudio, Sarkar y colaboradores¹⁰ observaron que los cambios en la densidad mineral ósea producidos por el raloxifeno explicaban únicamente el 4% de la reducción de riesgo de fracturas vertebrales, y concluyeron que la densidad mineral ósea no era un buen predictor del riesgo de fracturas.

La reducción del riesgo de fractura producida por los fármacos

antirresortivos, en pacientes con osteoporosis, sin inducir grandes aumentos de la DMO, se ha relacionado con su capacidad para normalizar el alto remodelado óseo. Únicamente sería necesario alcanzar un umbral terapéutico para disminuir la resorción ósea y evitar la perforación de las trabéculas¹¹.

De todas estas observaciones se deduce que la cantidad ósea contribuye, sólo parcialmente, a la respuesta de los tratamientos antirresortivos. El mejor marcador subrogado para el control de la eficacia de un tratamiento, es hoy por hoy, la medición de la densidad mineral ósea; aunque sería de gran utilidad disponer de métodos, no invasivos, que permitieran valorar la calidad del hueso en la práctica clínica, especialmente para poder monitorizar la respuesta al tratamiento, con aquellos fármacos con efectos modestos sobre la cantidad y el turnover óseo¹².

Tratamiento postfractura osteoporótica

A pesar de que es ampliamente conocido por todos que la fractura de cadera tiene un alto impacto en la salud y un nada desdeñable coste económico, que puede predecirse por una baja masa ósea, por la presencia de antecedentes de fractura por fragilidad o por el aumento del riesgo de caídas, y que existen tratamientos que han demostrado eficacia antifractura (bifosfonatos, calcio y vitamina D, protectores de cadera), existen datos en la bibliografía de la poca atención que reciben los pacientes que han sufrido una fractura de cadera¹³⁻¹⁷.

En un estudio retrospectivo¹³, realizado en 4 centros americanos, se revisaron 502 historias de pacientes con fractura de cadera. A un 12-24% de los pacientes se les practicó una densitometría, del 5 al 27% recibió tratamiento con calcio y vitamina D y del 5 al 37% recibió tratamiento antirresortivo. Únicamente del 2 al 10% de los pacientes recibió tratamiento con bifosfonatos (alendronato o risedronato). En este estudio se observó, que ni los cirujanos ortopédicos ni los médicos de Atención Primaria, que son los que dan asistencia a largo plazo, parecen estar sensibilizados con la prevención secundaria de la osteoporosis, a pesar de la disponibilidad de la densitometría, de tratamientos efectivos y del esfuerzo empleado en la realización de guías, recomendaciones y programas de educación.

Adherencia al cumplimiento del tratamiento en la osteoporosis

Uno de los problemas no resueltos en el control de las enfermedades crónicas es la adherencia al cumplimiento del tratamiento (como deben tomar la medicación, el seguimiento de la dieta y/o los cambios en el estilo de vida). Según la OMS, un 50% de los pacientes dejan el tratamiento prematuramente y describe este fenómeno como un problema universal de importante magnitud.

Esta falta de cumplimiento es uno de los problemas observados también en la prevención de la osteoporosis, por ser una condición asintomática hasta que no se produce la fractura¹⁸. Al igual que en

otras enfermedades crónicas, como pueden ser la hipertensión o la dislipemia, los pacientes no se sienten enfermos y no perciben los beneficios del tratamiento. Además, en el caso de la osteoporosis los beneficios del tratamiento pueden no objetivarse (cambios en la densidad mineral ósea mediante densitometría).

La mayoría de los tratamientos prescritos para el tratamiento de la osteoporosis (bisfosfonatos, raloxifeno, tratamiento hormonal sustitutivo) se han asociado a problemas de cumplimiento¹⁹. En el caso de los bisfosfonatos, existen datos de que cerca del 80% de los pacientes con tratamiento diario y casi un 60% de los que lo toman semanalmente dejan la medicación antes de finalizar el año. Se ha observado que, con los bisfosfonatos, si el tratamiento es incorrecto o no se toma durante el suficiente tiempo, no se producen los beneficios de mejora de la densidad mineral ósea o de la reducción del riesgo de fractura que se obtuvieron en los ensayos clínicos.

Para que este fenómeno no se produzca la comunicación entre el paciente y el médico es de vital importancia. El clínico debería utilizar estrategias específicas para mejorar la adherencia al tratamiento²⁰⁻²¹.

Es posible que reduciendo la frecuencia de las dosis (por ejemplo, una vez a la semana o al mes) tenga un impacto positivo en el cumplimiento terapéutico.

La utilización de bisfosfonatos a dosis semanales en lugar de dosis diarias ha demostrado ser mejor en este sentido.

